

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-081047

(43)Date of publication of application : 27.03.2001

(51)Int.Cl.

A61K 45/00

A61K 35/84

A61P 35/00

A61P 43/00

(21)Application number : 2000-240670

(71)Applicant : YAGITA KYOKUHO

(22)Date of filing : 11.11.1996

(72)Inventor : YAGITA KYOKUHO

(54) PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject preparation expected to have anticancer effects, having extremely high practicality, and useful for the therapy of progressive cancer and last stage cancer, and the improvement of quality of life by including a specific cytokine inducer.

SOLUTION: This preparation contains an interleukin 12 inducer. The inducer is preferably (A) a component derived from a mycelium of a mushroom. The inducer preferably contains further (B) the mycelium component of the mushroom, and (C) a microbial cell component of hemolytic streptococcus. The component A is a physiologically active substance obtained by treating the mycelium of the mushroom with an enzyme, and preferably contains a β 3-(1 \rightarrow 3)D-glucan, a β -(1 \rightarrow 6)D-glucan, a heteroglycan, a peptidoglycan, a proteoglycan, a lectin, an indigestive polysaccharide or the like. The daily dose of the preparation as an anticancer agent is usually 100-20,000 mg, especially 1,000-10,000 mg per adult as the amount of the orally administered active ingredient.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

04.11.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Pharmaceutical preparation for ingestions which the antitumor effectiveness characterized by prescribing interleukin 12 inductor for the patient by taking orally can expect.

[Claim 2] Pharmaceutical preparation for ingestions according to claim 1 whose interleukin 12 inductor is a mushroom mycelium origin component.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the pharmaceutical preparation for ingestions characterized by administering orally the matter which can guide interleukin 12 in the living body.

[0002]

[Description of the Prior Art] Although interleukin 12 (IL-12) is discovered at first as one of the cytokine which has an activation operation of a spontaneous killer cell It becomes clear that it has the multiplication of a T cell (killer T cell) and the activation operation which have specific cell damage activity to a tumor cell by subsequent research. Further Having the production potentiation of the interferon gamma (IFNgamma) which has the operation to which activation of a killer T cell is urged comes to be admitted, and it is observed by a Homo sapiens cancer patient's therapy as useful matter.

[0003] About IL-12, it succeeded in being produced in large quantities by genetic manipulation in the U.S. recently [recon BINANTO IL-12 (rt-IL -12)]. Then, the approach of introducing this IL-12 production gene into a cancer cell directly by the transgenics technique is also tried in order to medicate a cancer cell with IL-12 directly.

[0004] However, although a medicine must be prescribed for the patient in large quantities if it is in Homo sapiens cancer treatment since rt-IL -12 used for such an approach has low susceptibility for example, being accompanied by such extensive administration including various side effects, such as generation of heat and anorexia, is known. A side effect is serious in this way, and also since genetic manipulation is complicated, troubles, such as a point of requiring a great effort, and a point that economical efficiency is missing, are pointed out to this approach.

[0005] In order to utilize IL-12 and to aim at growth loss or disappearance of a neoplasm, the method of making IL-12 of self guide is in the living body besides [which prescribes IL-12 for the patient from the outside] an approach. Since susceptibility was high while solving the essential fault which a possibility that an unusual immunoreaction may arise is also faultless and rt-IL -12 has, such self-IL-12 were that from which great effectiveness is expected to growth loss or disappearance of a neoplasm. However, the present condition was have not discovered the effective matter which has the operation to which self-IL-12 are made to guide in the living body until now.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The matter which has the approach of making it guide in the living body where this invention has a tumor cell for IL-12 in view of the above present condition, and such an induction operation is offered, and it aims at offering the pharmaceutical preparation for ingestions which the antitumor effectiveness characterized by prescribing a medicine for the patient by taking orally can expect further.

[0007]

[Means for Solving the Problem] the pharmaceutical preparation for ingestions given in the preceding clause 1 whose pharmaceutical preparation for ingestions and 2. interleukin 12 inductor which the antitumor effectiveness characterized by this invention prescribing 1. interleukin 12 inductor for the patient by taking orally can expect are a mushroom mycelium origin component — since — it becomes. This invention is explained in full detail below.

[0008]

[The mode of implementation of invention] This invention is based on having found out that the side effect that a header and such IL-12 inductor were seen by administration of IL-12 old the very thing by making the patient whom the antitumor effectiveness can expect by taking orally take in did not start interleukin 12 (IL-12) induction potency to AHCC (trade name) whose medical doctor Yakida **** which is this artificer is the vegetable polysaccharide processed food which AMINO UP CHEMICAL Co., Ltd. (head office Sapporo-shi) puts on the market at all, but the surprising antitumor effectiveness was acquired.

[0009] That is, header this invention was completed for the ability of the surprising antitumor effectiveness to be acquired by not medicating a direct living body with IL-12, but not twisting the matter which has IL-12 induction potency to injection, but making it take in continuously by taking orally.

[0010] AHCC (trade name) used in this invention The original activation hemicellulose (it is called Active Hemi Cellulose Compound) The stereo is already the matter (constituent) of well-known and existing ** as a physiological active substance which carried out enzyme processing of the hypha of a mushroom. Hetero glucan, such as alpha-(1→4) D-glucan besides beta-(1→3) D-glucan and beta-(1→6) D-glucan, peptide glucan, proteoglucan, lectin, a nucleic acid, an indigestible nature polysaccharide, etc. are contained. However, it is not known at all that AHCC (trade name) has an IL-12 induction operation, and it will not be found out without this invention person.

[0011] Although IL-12 inductor may be constituted from the above AHCC in this invention, it is desirable to make a

mushroom mycelium component contain further in addition to AHCC. PSK which is the mycelium component of the shelf fungus (KAWARATAKE) which is not limited especially as such a mushroom mycelium component, for example, is used as a well-known anticancer agent, SPG which is the mycelium component of Schizophyllum commune Fries, the lentinan which is the fruit body component of shiitake mushroom can be mentioned. Furthermore, for example, mushroom mycelium components, such as agaricus (Agaricus blazei), Ganoderma (MANNENTAKE), NINGYOTAKE, an Agaricus blazei Murill (Agaricus blazei), a NIOU Shimeji mushroom, wall NOR NATAKE, maitake mushrooms, Hericium erinaceum, an oyster mushroom, MANNENTAKE, MUKITAKE, a cob bamboo, KAIGARATAKE, matsutake, a tortoiseshell bamboo, and an enoki (enoki mushroom), can be mentioned.

[0012] Although IL-12 inductor may be constituted only from the above AHCC and a mushroom mycelium component in this invention, it is desirable to make the fungus body component of hemolytic streptococcus contain further in addition to these. It is not limited especially as a fungus body component of such hemolytic streptococcus, for example, well-known anticancer agents, such as—432, etc. can be mentioned. These are already known matter as a biological activator [Biological response modifier (BRM)].

[0013] The operation which is the known medicine in contemporary medicine, anticancer agent administration, radiation therapy, the hormone therapy of IL-12 inductor used in this invention, etc. are effective in the neoplasm contraction and disappearance in such advanced cancer and terminal cancer, although it is clear that resistance is shown in the neoplasm contraction and disappearance in advanced cancer or terminal cancer. this invention person finds out this fact for the first time. This is the first characteristic effectiveness of this invention.

[0014] A side effect is not accepted in administration of the IL-12 above-mentioned inductor at all. Since rt-IL -12 produced by the conventional genetic manipulation had low susceptibility, in order that it might carry out extensive administration, it concurred with the great side effect and did serious damage to the patient in many cases. However, in order that IL-12 inductor used in this invention may make it the essential action mechanism to activate the IL-12 production capacity equipped in the living body, it does not prescribe the side-effect generating matter from the outside for the patient, and does not have worries about a side effect. this invention person finds out this fact for the first time. This is the second characteristic effectiveness of this invention.

[0015] The pharmaceutical preparation for ingestions of this invention comes to contain the IL-12 above-mentioned inductor as a principal component. Although the pharmaceutical preparation for ingestions of this invention can be used as an anticancer agent, it is not limited to this.

[0016] It is applicable suitably as a pharmaceutical form which it is not limited especially as a gestalt in the case of medicating Homo sapiens or an animal with the pharmaceutical preparation for ingestions of this invention, for example, support is made to support, and is used for various drugs etc. As such support, a solid, a half-solid or liquefied diluent, a bulking agent, and more than an assistant kind for other formulas are preferably used at 0.5 - 90% of a rate 0.1% to 99.5%, for example.

[0017] The pharmaceutical preparation for ingestions of this invention is prescribed for the patient in taking orally. Pharmaceutical preparation-ization should just prepare the pharmaceutical preparation mold which fitted these internal use approaches using the technical means of common knowledge common use.

[0018] For example, although it is desirable to set up after taking into consideration a class, extent, etc. of a patient's age, weight, a route of administration, and the illness as for the dose as an anticancer agent, in administration to Homo sapiens, it is usually common to prescribe 100-20000mg /for the patient in a day in 1000-10000mg /preferably a day in taking orally as an amount of active principles to an adult.

[0019] Pharmaceutical forms, such as a solid or liquefied dosage unit, for example, an end agent, powder, a granule, a tablet, a capsule, syrups, elixirs, or suspension, can perform internal use.

[0020] An end agent is manufactured by making an active substance into suitable fineness. Powder is manufactured by mixing with the support for physic which made the active substance suitable fineness and subsequently made it fine similarly, for example, starch, an edible carbohydrate like a mannitol, and other excipients. A taste correcting agent, a preservative, a dispersant, a coloring agent, perfume, etc. may be blended if needed.

[0021] A capsule is manufactured by being filled up with what granulated an agent, powder, or a tablet after making it the shape of powder as mentioned above first into a capsule envelope like a gelatine capsule. Moreover, lubricant, a plasticizer, for example, the silica of colloid, talc, magnesium stearate, calcium stearate, a solid polyethylene glycol, etc. may be mixed to arbitration before restoration. If disintegrator, a solubilizing agent, for example, a carboxymethyl cellulose, carboxymethyl-cellulose calcium, hydroxypropylcellulose, cross carmellose sodium, carboxy starch sodium, a calcium carbonate, a sodium carbonate, etc. are added, medicinal effectiveness when a capsule is taken in is improvable.

[0022] Moreover, suspension distribution of the impalpable powder of this article is carried out into vegetable oil, a polyethylene glycol, a glycerol, and a surface active agent, and this can be wrapped in a gelatin sheet and it can consider as an elastic capsule.

[0023] A granule adds and kneads binders (for example, carboxymethylcellulose sodium, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, gelatin, a polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, etc.) and wetting agents (for example, syrup, starch paste, gum arabic, a cellulose solution, or a high polymer solution etc.) if needed to what mixed an above-mentioned excipient and disintegrator with the active substance made into the shape of powder, subsequently, can carry out forcible passage and can prepare a screen. Thus, after applying to a tableting machine first instead of granulating powder, the slag of the imperfect gestalt acquired can be crushed and it can also be made granulation. Dissolution delay-ized agents (for example, paraffin, a wax, hydrogenated castor oil, etc.), resorption agents (for example, the fourth class salt etc.), or adsorbents (for example, a bentonite, a kaolin,

phosphoric-acid JIKARUSHIUMU, may be mixed beforehand.

[0024] A tablet can be prepared by adding and tableting stearin acid, a stearate, talc, and a mineral oil and others as lubricant to the granule made by doing in this way. In this way, film coating and glycocalyx may be further given to the manufactured uncoated tablet.

[0025] Without passing through the process of granulation or slugging as mentioned above, after mixing with a fluid inert carrier, you may tablet directly interleukin 12 inductor used in this invention. The transparency which consists of a sealing coat of a shellac or translucent protective covering, covering of sugar or polymeric materials, covering on ** that consists of a wax can be used.

[0026] The constant rate can make other internal use pharmaceutical forms, for example, syrups, elixirs, suspension, etc. dosage unit form voice so that the constant rate of a drug may be contained. Syrups dissolve an active substance in a suitable flavor water solution, and are manufactured, and elixirs are manufactured by using nontoxic alcoholic support. Suspension is prescribed by distributing an active substance in nontoxic support. A suspending agent, an emulsifier (for example, the isostearyl alcohol and polyoxyethylene sorbitol ester which were ethoxylated), a preservative, a taste correcting agent (for example, a PEPAMINTO oil, saccharin), and others can also be added to arbitration.

[0027] You may microencapsulate the dosage unit formula for internal use if needed. This formula can also bring about extension and self-sustaining emission of reaction time by covering again or embedding an active substance into a macromolecule, a wax, etc.

[0028] Since AHCC concerning this invention, a mushroom mycelium component, and the fungus body component of hemolytic streptococcus have an IL-12 induction operation, the ingestion pharmaceutical preparation which consists of guiding IL-12 in the living body is also included in the range of this invention by carrying out the ingestion of these. Furthermore, since AHCC concerning this invention, a mushroom mycelium component, and the fungus body component of hemolytic streptococcus have an IL-12 induction operation, only the dose which can guide the IL-12 carries out independent administration of these, or the approach of treating a neoplasm is also included in the range of this invention by carrying out concomitant use administration.

[0029]

[Example] Although the example of this invention is hung up over below and this invention is explained to it in more detail, this invention is not limited only to these examples. In addition, it sets to this invention and measurement (1366 J. Exp.Med. 176, 1387- 1398, 1992, J.Exp.Med. 179, 1361- 1994) of IL-12 derived quantity is Quantikine by the R&D company. IL-12 Immunoassay The kit was used and it carried out according to the specification.

[0030] (Example 1)

The Homo sapiens (72 years old, male) who falls ill example of independent administration 1 esophagus cancer of AHCC had the symptom which permeated cervical lymph node and intraabdominal lymph node, and did not react to an operation impossible condition and radiation therapy, but ingestions other than water were impossible for him. When AHCC was administered orally to this thing every day by the dosage of 3.0g/day, it became possible after one-month progress to take in rice porridge and 5-minute rice porridge for 3 minutes. When what was 23 ng/mL (normal values are 2.0 ng/mL) became 1.3 ng/mL one month after administration before administration when the SCC tumor marker in a blood serum was measured, and administration was continued, three months after intake of all rice porridge was attained, and it has checked that a neoplasm had disappeared completely by esophagus fluoroscopy and CT. Three months after AHCC administration, NK activity was as high as 68% (normal values are 40% or less), and the values of IL-12 were also 78 pg/mL (initial value is 7.2 or less pg/mL) and a high price. These results were summarized in Table 1. CD4 expresses a helper T cell among Table 1, and CD8 expresses a killer T cell. The value of CD4/CD8 expresses the degree of the increment in a killer T cell, and with [value] one [or less], it means that the killer T cell is increasing. Normal values are 1.0-1.5. The value of CD4/CD8 in an example 1 is 0.75, and the increment in a cell damage nature killer T cell was accepted.

[0031] (Example 2)

The right-testis neoplasm of a nuclear power plant was excised for the Homo sapiens (36 years old, male) who falls ill example of independent administration 2 orchioncus of AHCC by the operation. Then, transition of child head size was produced to peritoneum lymph gland. When this thing was medicated with internal use for AHCC every day by the dosage of 3.0g/day, one month after, the magnitude of a neoplasm became abbreviation half and a neoplasm disappeared completely after three-month continuation administration. Although NK activity was falling with 13% three months after AHCC administration, the value of IL-12 was a high price very much with 120 pg/mL. Therefore, the antitumor action of AHCC has guessed that it was not what is depended on NK activity. These results were summarized in Table 1.

[0032]

[Table 1]

	ヒ ト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
実施例1	72歳、男性	食道癌 手術不能 放射線治療無効 末期癌	68%	78 pg/mL	CR 完全縮小	0.75
実施例2	36歳、男性	右睾丸腫瘍 後腹膜リンパ節 小児頭大転移 末期癌	13%	120 pg/mL	CR 完全縮小	0.52

[0033] (Examples 3-6)

AHCC and a shark — at the same time it prescribes AHCC for the patient every day by the dosage of 3.0g/day about the Homo sapiens who has fallen ill the cancer shown in the example table 2 of concomitant use administration of a cartilage — a shark — the cartilage (beta Shirk) was prescribed for the patient every day by internal use by the dosage of 20g/day. After prescribing a medicine for the patient for three months, a therapy judging, NK activity, IL-duodecimal, and the value of CD4/CD8 were measured. In the example 3 and the example 6, each accepted contraction of 50% or more of neoplasm. However, each NK activity is normal values and it turned out that NK activity is not accelerating. Also in any of examples 3-6, IL-duodecimal showed the high value far across the normal range. Therefore, for contraction of a neoplasm, it has guessed that IL-12 were involving. moreover, a shark — it turns out by old immunological examination that there are not effectiveness over NK activity and effectiveness over sthenia of IL-12 at concomitant use administration of a cartilage.

[0034]

[Table 2]

	ヒ ト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
実施例3	72歳、男性	胃癌 進行癌	24%	240 pg/mL	CR 完全縮小	0.34
実施例4	57歳、男性	盲腸癌 癌性腹膜炎 末期癌	62%	230 pg/mL	CR 完全縮小	0.42
実施例5	69歳、男性	胃癌 肝転移 末期癌	62%	103 pg/mL	CR 完全縮小	0.62
実施例6	71歳、女性	肝癌 肺転移 末期癌	68%	78 pg/mL	PR 転移消失	0.84

[0035] (Examples 7 and 8)

AHCC, PSK, and a shark — the Homo sapiens who has fallen ill the cancer shown in the example table 3 of cartilage concomitant use administration — receiving — first — 3.0-6.0g/[a day and] and the shark of AHCC — although the day was prescribed for the patient every day by internal use in 20g /of a cartilage, it did not accept in the 3rd month and, as for contraction of a neoplasm, IL-12 did not show a high value. then, the Homo sapiens who has fallen ill the cancer shown in Table 3 — receiving — 3.0-6.0g/[a day and] and the shark of AHCC — 20g/day of a cartilage — in addition, when PSK(Sankyo Co., Ltd. make, Krestin) 3.0g/a day was prescribed for the patient, while the value of IL-12 became high, 50% or more of contraction effectiveness was acquired also for a neoplasm. a shark — it turned out that there are not effectiveness over NK activity and effectiveness over sthenia of IL-12 in concomitant use administration of a cartilage. Moreover, by 3.0g [/day] independent administration, there is that no the lung cancer contraction effectiveness was accepted in the former, and, as for PSK, it was understood by that it is the effectiveness which began according to concomitant use with AHCC and PSK, and showed up. It was suggested that PSK also has a sthenia operation of IL-12 production.

[0036]

[Table 3]

	ヒ ト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
実施例7	67歳、男性	左肺癌 右肺転移 肝転移 末期癌	32%	240 pg/mL	PR 右肺転移 消失	0.43
実施例8	73歳、女性	右肺癌 左肺転移 肝転移 末期癌	29%	340 pg/mL	PR 肺転移 消失	0.34

[0037] (Examples 1 and 2 of a comparison)

As shown in—432, PSK, and the example table 4 of SPG(or lentinan) 3 agent concomitant use administration, in the example 1 of a comparison, hypodermic administration of 5 KE/W and PSK(Sankyo Co., Ltd. make, Krestin) 3.0g/a day was administered orally for—432 (the Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. make, Picibanil), further, intramuscular injection administration of an SPG (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd. make, Sonifilan) vial / the W was carried out, and the effectiveness of ** agent immunotherapy was seen. In the example 2 of a comparison, except having carried out 400 mg/W intravenous-injection administration of the lentinan (the Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. make, lentinan) instead of SPG, a medicine was prescribed for the patient like the example 1 of a comparison, and the ** agent immunotherapy effectiveness was seen. The neoplasm contraction with dramatic all was accepted. Moreover, all were high prices when the value of IL-12 was measured. It was suggested that the antitumor action in **** immunotherapy is what is depended on sthenia of IL-12 production.

[0038]

[Table 4]

	ヒ ト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
比較例 1	23歳、男性	胃癌 癌性腹膜炎 末期癌	32%	240 pg/mL	CR 完全縮小	0.72
比較例 2	72歳、男性	肝癌 癌性腹膜炎 末期癌	40%	260 pg/mL	PR 肝癌 3/4 消失	0.32

[0039] The example which accepted contraction and disappearance of a neoplasm does not have a report until now, and this invention person will not find it out without prescribing BRM pharmaceutical preparation for the patient to the Homo sapiens of advanced cancer and terminal cancer, and guiding IL-12. Such a phenomenon does not originate only in NK activity and it became clear that it is what is rather depended on induction of IL-12 and enhancement of a killer T cell. moreover, the shark which has neovascularity inhibitory action when acquiring the antitumor effectiveness by induction of IL-12 — when using the cartilage together further, it turned out that the antitumor effectiveness is acquired more effectively. Furthermore, enhancement of the antitumor action by AHCC found that additional administration of PSK was also effective. Especially, the inclination was remarkable in cases, such as lung cancer, hepatic carcinoma, gastric cancer, colon cancer, a pancreatic cancer, and a renal cancer.

[0040] It also turned out also by concomitant use administration of other BRM pharmaceutical preparation other than IL-12,—432, and 3 agent concomitant use administration of PSK and SPG (or lentinan) that induction of IL-12 is possible.

[0041]

[Effect of the Invention] The therapy of advanced cancer and terminal cancer understands that effectiveness is almost thin even if it makes full use of present age medicine, such as an operation, anticancer agent administration, radiation therapy, and hormone therapy, in the present condition, administration of the pharmaceutical preparation for ingestions which uses IL-12 inductor of this invention as a principal component is effective in the therapy of these advanced cancers or terminal cancer, or the improvement of QOL (Quality of Life; quality of life), and its practicality is very high.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-81047

(P2001-81047A)

(43) 公開日 平成13年3月27日 (2001.3.27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
35/84		35/84	A
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2000-240670 (P2000-240670)
 (62) 分割の表示 特願平8-315498の分割
 (22) 出願日 平成8年11月11日 (1996.11.11)

(71) 出願人 593088108
 八木田 旭邦
 東京都三鷹市大沢 1-1-21
 (72) 発明者 八木田 旭邦
 東京都三鷹市大沢 1丁目1番21号
 (74) 代理人 100088904
 弁理士 庄司 隆

(54) 【発明の名称】 経口摂取用製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 インターロイキン12 (IL-12) を、腫瘍細胞を有する生体内に誘導せしめるために、経口摂取製剤を提供する。

【解決手段】 インターロイキン12誘導物質として、キノコ菌糸体由来成分を経口で投与することを特徴とする抗腫瘍効果が期待しうる経口摂取用製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 インターロイキン12誘導物質を経口で投与することを特徴とする抗腫瘍効果が期待しうる経口摂取用製剤。

【請求項2】 インターロイキン12誘導物質が、キノコ菌糸体由来成分である請求項1に記載の経口摂取用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インターロイキン12を生体内に誘導することができる物質を経口投与することを特徴とする経口摂取用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】インターロイキン12（IL-12）は、初め、NK細胞の活性化作用を有するサイトカインの一つとして発見されたものであるが、その後の研究により、腫瘍細胞に対して特異的な細胞障害活性を有するT細胞（キラーT細胞）の増殖作用および活性化作用を有することが判明し、更には、キラーT細胞の活性化を促す作用を有するインターフェロングamma（IFN γ ）の産生増強作用を有することが認められるに至り、ヒト癌患者の治療に有用な物質として注目されている。

【0003】IL-12については、最近米国において、遺伝子操作により大量に生産されることに成功した〔レコンビナントIL-12（rt-IL-12）〕。その後、IL-12を癌細胞に直接投与する目的で、このIL-12産生遺伝子を癌細胞に遺伝子導入手法により直接導入する方法も試行されている。

【0004】しかしながら、このような方法に用いられるrt-IL-12は、感受性が低いために、例えば、ヒト癌治療にあっては大量に投与しなければならないが、そのような大量投与は、発熱、食欲不振などを始めとする様々な副作用を伴うことが知られている。この方法には、このように副作用が甚大であるほか、遺伝子操作が煩雑であるため多大の労力を要する点、経済性に欠ける点などの問題点が指摘されている。

【0005】IL-12を活用して腫瘍の増殖喪失または消失を図るためには、IL-12を外部から投与する方法のほか、生体内に自己のIL-12を誘導せしめる方法がある。このような自己IL-12は、異常な免疫反応が生じるおそれもなく、rt-IL-12が有する本質的な欠点を解決するとともに、感受性の高いものであるため、腫瘍の増殖喪失または消失に対して多大の効果が期待されるものであった。しかしながら、自己IL-12を生体内に誘導せしめる作用を有する有効物質は、これまで発見できていないのが現状であった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】上記のような現状に鑑み、本発明は、IL-12を、腫瘍細胞を有する生体内に誘導せしめる方法およびそのような誘導作用を有する

物質を提供し、更には、経口で投与することを特徴とする抗腫瘍効果が期待しうる経口摂取用製剤を提供することを目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、

1. インターロイキン12誘導物質を経口で投与することを特徴とする抗腫瘍効果が期待しうる経口摂取用製剤、
 2. インターロイキン12誘導物質が、キノコ菌糸体由来成分である前項1に記載の経口摂取用製剤、
- からなる。以下に本発明を詳述する。

【0008】

【発明の実施の態様】本発明は、本件発明者である医学博士八木田旭邦が、株式会社アミノアップ化学（本社札幌市）が発売する植物性多糖類加工食品であるAHCC（商品名）にインターロイキン12（IL-12）誘導能を見出し、このようなIL-12誘導物質を経口で抗腫瘍効果が期待しうる患者に摂取させることにより、従前のIL-12自体の投与でみられた副作用が全くおこらず驚くべき抗腫瘍効果が得られることを見出したことに基づく。

【0009】つまり、IL-12を直接生体に投与するのではなく、IL-12誘導能を有する物質を注射によらず経口で継続的に摂取させることにより、驚くべき抗腫瘍効果を得られることを見出し本発明を完成したのである。

【0010】本発明において使用したAHCC（商品名）は、当初活性化ヘミセルロース（Active Hemi Cellulose Compoundと呼ばれ、その実体はキノコの菌糸を酵素処理した生理活性物質として既に公知・既販の物質（組成物）であり、 β -（1 \rightarrow 3）D-グルカン、 β -（1 \rightarrow 6）D-グルカンのほか、 α -（1 \rightarrow 4）D-グルカンなどのヘテログルカン、ペプチドグルカン、プロテオグルカン、レクチン、核酸、不消化性多糖などを含有するものである。しかしながら、AHCC（商品名）にIL-12誘導作用があることは全く知られておらず、本発明者によって初めて見いだされたものである。

【0011】本発明においてIL-12誘導物質は、上記AHCCのみで構成してもよいが、更にAHCCに加えて、キノコ菌糸体成分を含有せしめることが好ましい。このようなキノコ菌糸体成分としては特に限定されず、例えば、公知の抗癌剤として使用されているサルノコシカケ（カワラタケ）の菌糸体成分であるPSK、スエヒロタケの菌糸体成分であるSPG、シイタケの子実体成分であるレンチナンなどを挙げることができる。更に、例えば、アガリクス（ヒメマツタケ）、靈芝（マンネンタケ）、ニンギョータケ、カワリハラタケ（ヒメマツタケ）、ニオウシメジ、カベノアナタケ、マイタケ、ヤマブシタケ、ヒラタケ、マンネンタケ、ムキタケ、コ

ブタケ、カイガラタケ、マツタケ、ベッコウタケ、ナメタケ（エノキダケ）などのキノコ類菌糸体成分を挙げることができる。

【0012】本発明においてIL-12誘導物質は、上記AHCCおよびキノコ菌糸体成分のみで構成してもよいが、更にこれらに加えて、溶連菌の菌体成分を含有せしめることが好ましい。このような溶連菌の菌体成分としては特に限定されず、例えば、OK-432などの公知の抗癌剤などを挙げることができる。これらは、生物学的活性化物質（Biorological response modifier（BRM））として、既に既知の物質である。

【0013】現代医学における既知の医療である手術、抗癌剤投与、放射線治療、ホルモン療法などは、進行癌や末期癌における腫瘍縮小および消失には抵抗を示すことが明らかになっているが、本発明において用いるIL-12誘導物質は、こうした進行癌や末期癌における腫瘍縮小および消失に有効である。この事実は、本発明者が初めて見いだしたものである。このことが本発明の第一の特有の効果である。

【0014】上記IL-12誘導物質の投与には、全く副作用が認められない。従来の遺伝子操作で生産されるrt-IL-12は感受性が低いために大量投与をしなければならぬため、多大の副作用を併発して、患者に甚大な被害を及ぼすことが多かった。しかしながら、本発明において用いるIL-12誘導物質は、生体内に備わっているIL-12産生能力を活性化することをその本質的作用機序とするため、外部からの副作用発生物質を投与するものではなく、全く副作用の心配がないものである。この事実は、本発明者が初めて見いだしたものである。このことが、本発明の第二の特有の効果である。

【0015】本発明の経口摂取用製剤は、上記したIL-12誘導物質を主成分として含有してなるものである。本発明の経口摂取用製剤は、例えば、抗癌剤として使用することができるが、これに限定されるものではない。

【0016】本発明の経口摂取用製剤をヒトまたは動物に投与する場合の形態としては特に限定されず、例えば、担体に持たせて種々の医薬品などに用いられる剤型として、適宜適用することができる。このような担体としては、固形、半固形、または液状の希釈剤、充填剤、およびその他の処方用の助剤一種以上が、例えば、0.1%~99.5%、好ましくは0.5~90%の割合で用いられる。

【0017】本発明の経口摂取用製剤は、経口的に投与する。製剤化は、周知慣用の技術手段を用いてこれらの経口投与方法に適した製剤型を調製すればよい。

【0018】例えば、抗癌剤としての投与量は、患者の年齢、体重、投与経路、疾病の種類や程度などを考慮し

た上で設定することが望ましいが、ヒトへの投与の場合、通常は、成人に対して有効成分量として、経口的に100~20000mg/日、好ましくは1000~10000mg/日で投与するのが一般的である。

【0019】経口投与は、固形または液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、または懸濁剤などの剤型によって行うことができる。

【0020】末剤は、活性物質を適当な細かさにするこ
とにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物、その他賦形剤と混合することにより製造される。必要に応じ矯味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料などを混じてもよい。

【0021】カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状にした末剤や散剤、または錠剤を顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。また、充填前に滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールなどを任意に混合しておいてもよい。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムなどを添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

【0022】また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。

【0023】顆粒剤は、粉末状にした活性物質と上述の賦形剤や崩壊剤を混合したものに、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど）、および、湿潤剤（例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液または高分子物質溶液など）を加えて練合し、ついで篩を強制通過させて調製することができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることもできる。あらかじめ溶解遅延化剤（例えば、パラフィン、ワックス、硬化ヒマシ油など）、再吸収剤（例えば、四級塩など）または吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど）などを混合しておいてもよい。

【0024】錠剤は、このようにして作られる顆粒剤に、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タル

ク、ミネラルオイルその他を添加し打錠することにより調製することができる。こうして製造した素錠に更にフィルムコーティングや糖衣を施してもよい。

【0025】本発明において用いるインターロイキン12誘導物質は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合した後直接打錠してもよい。シュラックの密閉被膜からなる透明または半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、およびワックスよりなる磨上被覆なども用いることができる。

【0026】他の経口投与剤型、例えばシロップ剤、エリキシル剤および懸濁剤などもまたその一定量が薬物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップ剤は、活性物質を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシル剤は非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、活性物質を非毒性担体中に分散させることにより処方される。懸濁化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、矯味剤（例えば、ペバミント油、サッカリン）、その他もまた任意に添加すること

ができる。
【0027】必要に応じて、経口投与のための用量単位処方はいくつかカプセル化してもよい。この処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックスなどの中に活性物質を埋めこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

【0028】本発明に係るAHCC、キノコ菌糸体成分、溶連菌の菌体成分は、IL-12誘導作用を有することから、これらを経口摂取することにより生体内でのIL-12を誘導することからなる経口摂取製剤も、本発明の範囲に含まれるものである。更に、本発明に係るAHCC、キノコ菌糸体成分、溶連菌の菌体成分は、IL-12誘導作用を有することから、これらを、そのIL-12を誘導する投与量だけ、単独投与または併用投与することにより、腫瘍を治療する方法も、また本発明の範囲に含まれるものである。

【0029】

【実施例】以下に本発明の実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。なお、本発明において、IL-12誘導量の測定（J. Exp. Med. 176, 1387-1398, 1992; J. Exp. Med. 179, *

*1361-1366, 1994)は、R&D社製のQuantikine IL-12 イムノアッセイキットを使用して、その仕様書に従って行った。

【0030】（実施例1）

AHCCの単独投与例1

食道癌を罹患するヒト（72歳、男性）は、頸部リンパ節、腹腔内リンパ節に浸潤した症状を有しており、手術不可能状態、放射線治療にも反応せず、水以外の経口摂取が不可能であった。このものに、AHCCを3.0g/日の用量で経口投与を連日行ったところ、1カ月経過後、3分粥、5分粥を摂取することが可能となった。血清中のSCC腫瘍マーカーを測定したところ、投与前には23ng/mL（正常値は、2.0ng/mLである）であったものが、投与1カ月後には、1.3ng/mLとなり、投与を継続したところ、3カ月後には全粥の摂取が可能となり、食道透視とCTにより腫瘍が完全に消失していることを確認できた。AHCC投与3カ月後には、NK活性は68%（正常値は、40%以下）と高く、IL-12の値も、78pg/mL（初期値は、7.2pg/mL以下）と高値であった。これらの結果を、表1にまとめた。表1中、CD4は、ヘルパーT細胞、CD8は、キラーT細胞を表す。CD4/CD8の値は、キラーT細胞の増加の度合いを表し、1以下であれば、キラーT細胞が増加していることを表す。正常値は、1.0~1.5である。実施例1におけるCD4/CD8の値は0.75であり、細胞障害性キラーT細胞の増加が認められた。

【0031】（実施例2）

AHCCの単独投与例2

30 睾丸腫瘍を罹患するヒト（36歳、男性）は、原発の右睾丸腫瘍は手術により切除された。その後、腹膜リンパ節に小児頭大の転移を生じていた。このものに、AHCCを3.0g/日の用量で経口投与を連日投与したところ、1カ月後には、腫瘍の大きさは約半分となり、3カ月継続投与後には、腫瘍が完全に消失した。AHCC投与3カ月後には、NK活性は13%と低下していたが、IL-12の値は、120pg/mLと極めて高値であった。従って、AHCCの抗腫瘍作用は、NK活性によるものではないことが推察できた。これらの結果を、表1にまとめた。

【0032】

【表1】

	ヒト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
実施例1	72歳、男性	食道癌 手術不能 放射線治療無効 末期癌	68%	78pg/mL	CR 完全寛縮	0.75
実施例2	36歳、男性	右睾丸腫瘍 後腹膜リンパ節 小児頭大転移 末期癌	13%	120pg/mL	CR 完全寛縮	0.52

【0033】(実施例3～6)

AHCC、サメ軟骨の併用投与例

表2に示す癌を罹患しているヒトについて、AHCCを3.0g/日の用量で連日投与すると同時に、サメ軟骨(βシャーク)を20g/日の用量で経口投与により連日投与した。3カ月投与した後、治療判定とNK活性、IL-12値およびCD4/CD8の値を測定した。実施例3および実施例6においては、いずれも50%以上の腫瘍の縮小を認めた。しかし、NK活性はいずれも正*

* 常値であり、NK活性が亢進していないことが判った。

実施例3～6のいずれにおいても、IL-12値は、正常範囲をはるかに超えて高い値を示した。従って、腫瘍の縮小には、IL-12が関与していることが推察できた。また、サメ軟骨の併用投与には、NK活性に対する効果およびIL-12の亢進に対する効果はないことが、これまでの免疫学的検討で判っている。

【0034】

【表2】

	ヒト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
実施例3	72歳、男性	胃癌 進行癌	24%	240pg/mL	CR 完全縮小	0.34
実施例4	57歳、男性	盲腸癌 癌性腹膜炎 末期癌	62%	230pg/mL	CR 完全縮小	0.42
実施例5	60歳、男性	胃癌 肝転移 末期癌	62%	103pg/mL	CR 完全縮小	0.62
実施例6	71歳、女性	肺癌 肺転移 末期癌	68%	78pg/mL	PR 転移消失	0.84

【0035】(実施例7および8)

AHCC、PSK、サメ軟骨併用投与例

表3に示す癌を罹患しているヒトに対して、まず、AHCCの3.0～6.0g/日およびサメ軟骨の20g/日を経口投与により連日投与したが、腫瘍の縮小は3カ月目で認められず、またIL-12も高い値を示さなかった。そこで、表3に示す癌を罹患しているヒトに対して、AHCCの3.0～6.0g/日およびサメ軟骨の20g/日に加えて、PSK(三共社製、クレスチン)3.0g/日を投与したところ、IL-12の値が高く※30

※なると同時に、腫瘍も50%以上の縮小効果が得られた。サメ軟骨の併用投与には、NK活性に対する効果およびIL-12の亢進に対する効果がないことが判った。また、PSKは3.0g/日の単独投与では肺癌縮小効果が認められたことは従来にはなく、AHCCとPSKとの併用により始めて現れた効果であることが判った。PSKにも、IL-12産生の亢進作用があることが示唆された。

【0036】

【表3】

	ヒト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
実施例7	67歳、男性	左肺癌 右肺転移 肝転移 末期癌	32%	240pg/mL	PR 右肺転移 消失	0.43
実施例8	73歳、女性	右肺癌 左肺転移 肝転移 末期癌	29%	340pg/mL	PR 肺転移 消失	0.34

【0037】(比較例1および2)

OK-432、PSK、SPG(またはレンチナン)340 剤併用投与例

表4に示すように、比較例1では、OK-432(中外製薬社製、ピシバニール)を5KE/Wの皮下投与、PSK(三共社製、クレスチン)3.0g/日を経口投与し、更に、SPG(科研製薬社製、ソニフィラン)バイアル/Wを筋注投与して多剤免疫療法の効果を見た。比較例2では、SPGの代わりにレンチナン(山之内製薬

社製、レンチナン)を400mg/W静注投与したこと以外は比較例1と同様に投与して多剤免疫療法効果を見た。いずれも、劇的な腫瘍縮小が認められた。また、IL-12の値を測定したところ、いずれも高値であった。多剤免疫療法における抗腫瘍作用は、IL-12産生の亢進によるものであることが示唆された。

【0038】

【表4】

	ヒト	症状	NK活性	IL-12値	治療判定	CD4/CD8値
比較例1	23歳、男性	胃癌 癌性腹膜炎 末期癌	32%	240pg/ml.	CR 完全寛縮	0.72
比較例2	72歳、男性	肝癌 癌性腹膜炎 末期癌	40%	260pg/mL	PR 肝癌 3/4 消失	0.32

【0039】進行癌、末期癌のヒトに対してBRM製剤を投与してIL-12を誘導することにより腫瘍の縮小や消失を認めた例はこれまでに報告がなく、本発明者が初めて見いだしたものである。このような現象はNK活性のみに起因するものではなく、むしろIL-12の誘導とキラーT細胞の増強によるものであることが明らかとなった。また、IL-12の誘導によって抗腫瘍効果を得るとき、新生血管阻害作用を有するサメ軟骨をさらに併用すればより効果的に抗腫瘍効果が得られることが判った。更に、AHCによる抗腫瘍作用の増強には、PSKの追加投与も効果的であることが判った。特に、肺癌、肝癌、胃癌、大腸癌、脾癌、腎癌などの症例においては、その傾向が顕著であった。

【0040】IL-12の誘導には、IL-12以外の他のBRM製剤の併用投与、OK-432、PSKおよびSPG（またはレンチナン）の3剤併用投与でも可能であることも判った。

【0041】

【発明の効果】進行癌、末期癌の治療には、現状では、手術、抗癌剤投与、放射線治療、ホルモン療法などの現代医療を駆使しても、ほとんど効果が薄いことが判っており、本発明のIL-12誘導物質を主成分とする経口摂取用製剤の投与は、これら進行癌もしくは末期癌の治療またはQOL（Quality of Life：生活の質）の改善に有効であり、極めて実用性の高いものである。

【公報種別】特許法第17条第2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成16年10月28日(2004.10.28)

【公開番号】特開2001-81047(P2001-81047A)
 【公開日】平成13年3月27日(2001.3.27)
 【出願番号】特願2000-240670(P2000-240670)
 【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 35/84

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 35/84 A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成15年10月29日(2003.10.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の名称】腫瘍動態の検査方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】インターロイキン-12の誘導産生値をマーカーにする腫瘍動態の検査方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

本発明は、インターロイキン-12の誘導産生をマーカーにする腫瘍動態の検査方法に関する。

【0002】

【背景技術】

インターロイキン12(IL-12)は、初め、NK細胞の活性作用を有するサイトカインの一つとして発見されたものであるが、その後の研究により、腫瘍細胞に対して特異的な細胞障害活性を有するT細胞(キラーT細胞)の増殖作用及び活性作用を有することが判明し、更には、キラーT細胞の活性化を促す作用を有するインターフェロン γ (IFN γ)の産生増強作用を有することが認められるに至り、ヒト癌患者の治療に有用な物質として注目されている。

【0003】

IL-12については、最近、米国において、遺伝子操作により大量に生産されることに成功した(レコンビナントIL-12(rt-IL-12))。その後、IL-12を、癌細胞に直接投与する目的で、このインターロイキン12産生遺伝子を癌細胞に遺伝子導入手法により、直接導入する方法も試行されている。

【0004】

しかしながら、このような方法に用いられるrt-IL-12は、感受性が低いために、例えば、ヒト癌治療にあっては大量に投与しなければならないが、そのような大量投与は

、発熱、食欲不振等を始めとする様々な副作用を伴うことが知られている。この方法には、このように副作用が甚大であるほか、遺伝子操作が煩雑であるため多大の労力を要する点、経済性に欠ける点等の問題点が指摘されている。

【0005】

IL-12を活用して腫瘍の増殖喪失又は消失を図るためには、IL-12を外部から投与方法のほか、生体内に自己のIL-12を誘導せしめる方法がある。このような自己IL-12は、異常な免疫反応が生じるおそれもなく、*recombinant*-IL-12が有する本質的な欠点を解決するとともに、感受性の高いものであるので、多大の腫瘍喪失消失効果が期待されるものであった。しかしながら、自己IL-12を生体内に誘導せしめる作用を有する有効物質は、これまで発見できていないのが現状であった。

【0006】

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

上記のような現状に鑑み、本発明は、IL-12を、腫瘍細胞を有する生体内に誘導せしめる方法及びそのような誘導作用を有する物質を提供することを当初の目的とするものである。それに伴い、IL-12の誘導産生をマーカーにする腫瘍動態の検査の意義を確立することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明の一は、活性化ヘミセルロース (AHCC^(登録商標)) を含有することを特徴とするインターロイキン12誘導物質である。以下に本発明を詳述する。

【0008】

本発明に係る活性化ヘミセルロース (Active Hemi Cellulose Compound (AHCC)) は、キノコの菌糸の細胞壁に含まれる植物繊維を酵素処理した生理活性物質として既に公知の物質であり、 β -(1→3) D-グルカン、 β -(1→6) D-グルカンのほか、 α -(1→4) D-グルカン等のヘテログルカン、ペプチドグルカン、プロテオグルカン、レクチン、核酸、不消化性多糖等を含有するものである。しかしながら、AHCCにIL-12誘導作用があることは全く知られておらず、本発明者によって初めて見いだされたものである。

【0009】

本発明のIL-12誘導物質は、上記AHCCのみで構成してもよいが、更にAHCCに加えて、キノコ菌糸体成分を含有せしめることが好ましい。このようなキノコ菌糸体成分としては特に限定されず、例えば、公知の抗癌剤として使用されているサルノコシカケの菌糸体成分であるPSK、スエヒロタケの菌糸体成分であるSPG、シイタケの菌糸体成分であるレンチナン等を挙げることができる。また、このようなキノコ菌糸体成分としては、更に、例えば、アガリスク、靈芝、ニンギョータケ、カワリハラタケ、ニオウシメジ、カベノアナタケ、マイタケ、ヤマブシタケ、ヒラタケ、マンネンタケ、ムキタケ、コブタケ、カイガラタケ、マツタケ、ヒラタケ、ベッコウタケ、ナメタケ、エノキダケ等のキノコ類菌糸体成分を挙げることができる。

【0010】

本発明のIL-12誘導物質は、上記AHCC及びキノコ菌糸体成分のみで構成してもよいが、更にこれらに加えて、溶連菌の菌体成分を含有せしめることが好ましい。このような溶連菌の菌体成分としては特に限定されず、例えば、OK-432等の公知の抗癌剤等を挙げることができる。これらは、生物学的活性化物質 (Biological response modifier (BRM)) として、既に既知の物質である。

【0011】

現代医学における既知の医療である手術、抗癌剤投与、放射線治療、ホルモン療法等は、進行癌や末期癌における腫瘍縮小及び消失には抵抗を示すことが明らかになっているが、本発明のIL-12誘導物質は、こうした進行癌や末期癌における腫瘍縮小及び消失に有効である。この事実は、本発明者が初めて見いだしたものである。このことが本発明の第

一の特有の効果である。

【0012】

本発明のIL-12誘導物質の投与には、全く副作用が認められない。従来の遺伝子操作で生産されるrt-IL-12は感受性が低いために大量投与をしなければならないため、多大の副作用を併発して、患者に甚大な被害を及ぼすことが多かった。しかしながら、本発明のIL-12誘導物質は、生体内に備わっているIL-12産生能力を活性化することをその本質的作用機作とするため、外部からの副作用発生物質を投与するものではなく、全く副作用の心配がないものである。この事実は、本発明者が初めて見いだしたものである。このことが、本発明の第二の特有の効果である。

【0013】

本発明の医薬組成物は、上記したIL-12誘導物質を主成分として含有してなるものである。本発明の医薬組成物は、例えば、抗癌剤として使用することができるが、これに限定されるものではない。

【0014】

本発明の医薬組成物をヒト又は動物に投与する場合の形態としては特に限定されず、例えば、担体に担持させて種々の医薬品に用いられる剤型として、適宜適用することができる。このような担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が、例えば、0.1%~99.5%、好ましくは0.5~90%の割合で用いられる。本発明医薬組成物は、経口的又は非経口的に安全に投与することができる。非経口の投与形態として、例えば、組織内投与等の局所投与、皮下投与、筋肉内投与、動・静脈内投与、経直腸投与等が挙げられる。周知慣用の技術手段を用いてこれらの投与方法に適した製剤型を調製すればよい。

【0015】

例えば、抗癌剤としての投与量は、患者の年齢、体重、投与経路、疾病の種類や程度等を考慮した上で設定することが望ましいが、ヒトへの投与の場合、通常は、成人に対して有効成分量として、経口的に100~20000mg/日、好ましくは1000~10000mg/日で投与するのが一般的である。また、非経口的には、投与経路により大きく異なるが、通常、100~10000mg/日、好ましくは200~5000mg/日の範囲で投与すればよい。場合によっては、これ以下で充分であるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~4回に分割して投与することもできる。

【0016】

経口投与は、固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤又は懸濁剤その他の剤型によって行うことができる。

【0017】

末剤は、活性物質を適当な細かさにするにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他賦形剤と混合することにより製造される。必要に応じ矯味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

【0018】

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状にした末剤や散剤又は錠剤を顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。また、充填前に滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコール等を任意に混合しておいてもよい。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム等を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

【0019】

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。

【0020】

顆粒剤は、粉末状にした活性物質と上述の賦形剤や崩壊剤を混合したものに、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等）、及び、湿潤剤（例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液等）を加えて練合し、ついで篩を強制通過させて調製することができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることもできる。あらかじめ溶解遅延化剤（例えば、パラフィン、ワックス、硬化ヒマシ油等）、再吸収剤（例えば、四級塩等）又は吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウム等）等を混合しておいてもよい。

【0021】

錠剤は、このようにして作られる顆粒剤に、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加し打錠することにより調製することができる。こうして製造した素錠に更にフィルムコーティングや糖衣を施してもよい。

【0022】

本発明の活性成分は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合した後直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆等も用いることができる。

【0023】

他の経口投与剤型、例えばシロップ剤、エリキシル剤及び懸濁剤等もまたその一定量が薬物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップ剤は、活性物質を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシル剤は非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、活性物質を非毒性担体中に分散させることにより処方される。懸濁化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、矯味剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）その他もまた任意に添加することができる。

【0024】

必要に応じて、経口投与のための用量単位処方はいくつかのカプセル化してもよい。この処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等の中に活性物質を埋めこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

【0025】

皮下、筋肉内又は動・静脈内投与は、液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁液の形態の注射剤とすることによって行うことができる。これらのものは、活性物質の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の溶剤に溶解又は懸濁し、ついでこの溶液又は懸濁液を滅菌することにより製造される。また、粉末又は凍結乾燥した活性物質の一定量をバイアルにとり、その後バイアルとその内容物を滅菌し密閉してもよい。この場合、投与直前に溶解又は混合するために、予備的なバイアルや担体を準備しておいてもよい。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよく、さらに安定化剤、保存剤、懸濁化剤及び乳化剤等を併用することもできる。

【0026】

経直腸投与剤型は、疎水性又は親水性の坐剤基剤、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物に活性物質を練合することによって調製することができる。

【0027】

本発明に係るAHCC、キノコ菌糸体成分、溶連菌の菌体成分は、IL-12誘導作用を有することから、これらを投与することにより生体内でのIL-12を誘導する方法も、本発明の範囲に含まれるものである。更に、本発明に係るAHCC、キノコ菌糸体成分、溶連菌の菌体成分は、IL-12誘導作用を有することから、これらを、そのIL-12を誘導し

うる投与量だけ、単独投与し又は併用投与することにより、腫瘍を治療する方法も、また本発明の範囲に含まれるものである。

【0028】

【実施例】

以下に本発明の実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0029】

実施例1

AHCCの単独投与例食道癌を罹患するヒト（72歳、男性）は、頸部リンパ節、腹腔内リンパ節に浸潤した症状を有しており、手術不可能状態、放射線治療にも反応せず、水以外の経口摂取が不可能であった。このヒトに、AHCCを3.0g/日の用量で経口投与を連日行ったところ、1カ月経過後、3分粥、5分粥を摂取することが可能となった。血清中のSCC腫瘍マーカーを測定したところ、投与前には23ng/mL（正常値は、2.0ng/mLである）であったものが、投与1カ月後には、1.3ng/mLとなり、投与を継続したところ、3カ月後には全粥の摂取が可能となり、食道透視とCTにより腫瘍が完全に消失していることを確認できた。AHCC投与3カ月後には、血清中のNK活性は68%（正常値は、40%以下）と高く、血清中のIL-12の値も、78pg/mL（正常値は、7.2pg/mL以下）と高値であった。また、CD4は、ヘルパーT細胞、CD8は、キラーT細胞を表し、CD4/CD8の値は、キラーT細胞の増量の度合いを表し、1以下であれば、キラーT細胞が増量していることを表す。正常値は、1.0~1.5である。実施例1におけるCD4/CD8の値は、0.75と細胞障害性キラーT細胞の増量が認められた。

【0030】

実施例2

AHCCの単独投与例睾丸腫瘍を罹患するヒト（36歳、男性）は、原発の右睾丸腫瘍は手術により切除された。その後、腹膜リンパ節に小児頭大の転移を生じていた。このヒトに、AHCCを3.0g/日の用量で経口投与を連日投与したところ、1カ月後には、腫瘍の大きさは約半分となり、3カ月継続投与後には、腫瘍が完全に消失した。AHCC投与3カ月後には、NK活性は13%と低下していたが、IL-12の値は、120pg/mLと極めて高値であった。AHCCの抗腫瘍作用は、NK活性によるものではないことが推察できた。CD4/CD8の値は、0.52であった。

【0031】

実施例3~6

AHCC、サメ軟骨の併用投与例

実施例3は胃癌/進行性癌（72歳、男性）（治療後判定：CR完全腿縮）

実施例4は盲腸癌/癌性腹膜炎/末期癌（57歳、男性）（治療後判定：CR完全腿縮）

実施例5は胃癌/肝転移、末期癌（69歳、男性）（治療後判定：CR完全腿縮、

実施例6は肝癌/肺転移/末期癌（71歳、女性）（治療後判定：PR転移消失）である。

上記癌罹患ヒトについて、AHCCを3.0g/日の用量で連日投与すると同時に、サメ軟骨（βシャーク）を20g/日の用量で経口投与により連日投与した。3カ月投与した後、治療判定とNK活性、IL-12数値及びCD4/CD8の値を測定した。実施例3及び実施例6においては、いずれも50%以上の腫瘍の縮小を認めた。しかし、NK活性は、いずれも正常値であり活性が亢進していないことが判った。実施例3~6のいずれにおいても、IL-12値は、正常範囲をはるかに超えて高い値を示した。腫瘍の縮小には、IL-12が関与していることが推察できた。また、サメ軟骨の併用投与には、NK活性に対する効果及びIL-12の亢進に対する効果がないことが、これまでの免疫学的検討で判っている。

【0032】

実施例7、8

AHCC、PSK、サメ軟骨併用投与例

実施例7は左肺癌/右肺転移/肝転移/末期癌(67歳、男性)(治療後判定:PR右肺転移消失)

実施例8は右肺癌/左肺転移/肝転移/末期癌(73歳、女性)(治療後判定:PR肺転移消失)

である。

上記癌罹患ヒトに対して、まず、AHCCの3.0~6.0g/日及びサメ軟骨の20g/日を経口投与により連日投与したが、腫瘍の縮小は、3カ月めで認められずまたIL-12も高い値を示さなかった。そこで、癌罹患ヒトに対して、AHCCの3.0~6.0g/日及びサメ軟骨の20g/日に加えて、PSK(三共社製、クレスチン)3.0g/日を投与したところ、IL-12の値が高くなると同時に腫瘍も50%以上のPR効果を示した。サメ軟骨の併用投与には、NK活性に対する効果及びIL-12の亢進に対する効果がないことが判った。また、PSKは、3.0g/日の単独投与では肺癌縮小効果が認められたことはなかったので、AHCCとPSKとの併用により始めて現れた効果であることが判った。PSKにも、IL-12産生の亢進作用があることが示唆された。

【0033】

比較例1、2

OK-432、PSK、SPG(又はレンチナン)3剤併用投与例

比較例1は胃癌/癌性腹膜炎/末期癌(23歳、男性)

比較例2は肝癌/癌性腹膜炎/末期癌(72歳、男性)

である。

比較例1では、OK-432(中外製薬社製、ピシバニール)を5KE/Wの皮下投与、PSK(三共社製、クレスチン)3.0g/日を経口投与し、更に、SPG(科研製薬社製、ソニフィラン)バイアル/Wを筋注投与して多剤免疫療法効果をみた。比較例2では、SPGの代わりにレンチナン(山之内製薬社製、レンチナン)を400mg/W静注投与したこと以外は比較例1と同様に投与して多剤免疫療法効果をみた。いずれも、劇的な腫瘍縮小が認められた。また、IL-12の値を測定したところ、いずれも高値であった。多剤免疫療法における抗腫瘍作用は、IL-12産生の亢進によるものであることが示唆された。

【0034】

進行癌、末期癌の患者に対してBRM製剤を投与してIL-12を誘導することにより腫瘍の縮小や消失を認めた例はこれまでに報告がなく、本発明者が初めて見いだしたものである。このような現象はNK活性のみに起因するものではなく、IL-12の誘導とキラーT細胞の増強をするものであることが明らかとなった。また、IL-12の誘導によって抗腫瘍作用を増強するためには、更に新生血管阻害作用を有するサメ軟骨の併用も効果的であることが判っている。更に、AHCCの抗腫瘍作用の増強には、PSKの追加投与も効果的であることが判った。特に、肺癌、肝癌、胃癌、大腸癌、膵癌、腎癌等の症例においては、その傾向が顕著であった。

【0035】

IL-12の誘導には、IL-12以外の他のBRM製剤の併用投与、OK-432、PSK及びSPG(又はレンチナン)の3剤併用投与でも可能であることも判った。

【0036】

【発明の効果】

進行癌、末期癌の治療には、現状では、手術、抗癌剤投与、放射線治療、ホルモン療法等の現代医療を駆使しても、ほとんど効果が薄いことが判っており、本発明のIL-12誘導物質及びこれを主成分とする医薬組成物の投与は、これら進行癌、末期癌の治療に有効であり、又は、QOLの改善に有効であり、極めて実用性の高いものである。本発明のIL-12の誘導産生値をマーカーにする抗腫瘍効果の検査方法は、抗腫瘍効果の判定方法として新規であり、癌治療の新たな展開を可能とするものである。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.